

CARTAS AL DIRECTOR

Posibles problemas de falta de objetividad, transparencia, doble publicación y autoría en el análisis coste-efectividad de celecoxib

(Possible problems of lack of objectivity, transparency, duplicate publication and authorship in the cost-effectiveness analysis of celecoxib)

Sr. Director:

Recientemente, GACETA SANITARIA ha publicado un artículo que analiza la relación coste-efectividad del celecoxib en el tratamiento de la artrosis¹. A nuestro juicio, el trabajo adolece de diversos problemas que afectan a su validez y objetividad, y adicionalmente plantea otros problemas relacionados con los procesos de elaboración, evaluación y publicación de manuscritos científicos.

Desde el punto de vista de la validez interna, y al margen de otras limitaciones, la información sobre la efectividad del celecoxib y de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) sin gastroprotector añadido ha sido derivada del Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study (CLASS), tal y como fue publicado en el *Journal of the American Medical Association (JAMA)*². El CLASS es un ensayo clínico promovido por Pharmacia (el fabricante de celecoxib, aunque este fármaco era comercializado por Pfizer previamente al actual proceso de fusión entre ambas firmas) que dio lugar a una fuerte polémica cuando, unos meses después de su publicación en JAMA, la Food and Drug Administration (FDA) hizo pública en su web una completa revisión de este ensayo, incluyendo su reanálisis conforme al protocolo original, con resultados muy diferentes a los previamente aparecidos^{3,4}. La publicación del CLASS-FDA reveló que el estudio, tal y como fue publicado en JAMA, comunicaba los datos combinados de sólo los primeros 6 meses de seguimiento (momento en que existían diferencias significativas en algún resultado) de lo que eran dos ensayos diferenciados a 12 (celecoxib frente a diclofenaco) y 15 meses (celecoxib frente a ibuprofeno), sin diferencias relevantes en efectos adversos gastrointestinales al final del seguimiento, además de incluir cambios en las definiciones de las medidas de resultado y no reflejar algunos datos.

Mientras que tanto el análisis de la FDA (no citado en el trabajo publicado en GACETA SANITARIA) como el realizado por Juni et al^{5,6} (comentado —para rebatir— en la discusión del trabajo publicado en GACETA SANITARIA) utilizan el período de seguimiento completo, los autores del trabajo actual retoman en la discusión los argumentos de los investigadores del CLASS y de Pfizer-Pharmacia⁷⁻⁹ sobre la mayor tasa de abandonos entre los pacientes que desarrollaron úlceras sintomáticas —que sería más evidente a partir de los 6 meses de seguimiento— para justificar los cambios en el análisis, asumiendo que estos pacientes sintomáticos serían los que posteriormente tuvieron las complicaciones graves, y que el número de pacientes de alto riesgo habría sido diferencialmente mayor a partir de los 6 meses en el grupo celecoxib que en el de AINE. Los problemas de esta argumentación, rechazada en su día por la FDA⁴, son: a) ninguno de los 44 pacientes del CLASS

que sufrió una complicación ulcerosa había tenido úlceras sintomáticas como síntoma precursor; b) los pacientes con síntomas gastrointestinales tenían una significativa menor tasa —y no mayor— de complicaciones ulcerosas y, por tanto, los casos censurados no eran «informativos» y el análisis con seguimiento completo era válido, y c) las tasas de abandono aumentaron gradualmente durante todo el período de estudio, sin un incremento súbito a los 6 meses y, por tanto, la elección de este punto de corte no tenía justificación más allá de la elección *a posteriori* del análisis que más favorecía a celecoxib^{4,6}.

Dado que el CLASS-JAMA no hacía mención de la existencia de dos ensayos heterogéneos⁸ ni de los cambios *post-hoc* en el análisis, la publicación completa originó una fuerte polémica, que se ha prolongado con la reciente publicación de una revisión sistemática^{10,11}, también por autores vinculados a Pfizer-Pharmacia. En estas circunstancias, y teniendo en cuenta que los tratamientos antiinflamatorios en la artrosis se prescriben durante años, una evaluación económica objetiva debería haber considerado, al menos, la existencia de incertidumbre sobre la efectividad de los COX-2, realizando el correspondiente análisis de sensibilidad con los datos del CLASS-FDA. Si se hubiera realizado este análisis, los COX-2 podrían tener una tan buena relación coste-efectividad como se señala en el trabajo publicado en GACETA SANITARIA (si asumimos como válidos los datos del trabajo publicado en JAMA), o ser un enorme despilfarro —dada la gran diferencia de precios respecto a los AINE convencionales— para mantener tasas similares de efectos adversos (si asumimos como válidos los resultados del CLASS-FDA). Adicionalmente, también debería haberse considerado la incertidumbre sobre los posibles riesgos cardiovasculares de los COX-2¹², muy discutidos tras la publicación de los resultados del ensayo clínico VIGOR en la web de la FDA (el VIGOR evaluó rofecoxib —un COX-2 fabricado por MSD— frente a naproxeno, y también fue objeto de polémica porque su publicación en el *New England Journal of Medicine*¹³ no recogía parte de los efectos cardiovasculares adversos descritos en la publicación en la web de la FDA)¹⁴.

Es conjeturable que la filiación de algunos de los autores del trabajo aparecido en GACETA SANITARIA haya influido en la asunción acrítica de los resultados del CLASS-JAMA, en que se haya evitado comentar los análisis realizados por la FDA y en la crítica a uno de los trabajos de Juni. Y esto plantea, una vez más, la necesidad de que los posibles conflictos de intereses de los autores en relación con los trabajos de investigación sean transparentes para los lectores. Recordemos que la existencia y declaración del «conflicto de intereses» no es sinónimo de sesgo, fraude o baja calidad científica (buena parte de la investigación biomédica más relevante y bien re-

alizada es patrocinada o realizada por la industria), sino que informa a los lectores de la existencia de intereses «secundarios» que podrían influir –aunque no necesariamente– sobre el interés primario de la investigación: su objetividad y validez científica¹⁵. Aunque GACETA SANITARIA formalmente se acoge a las normas de Vancouver, que requieren la declaración de los posibles conflictos de intereses, en la práctica, y al igual que la totalidad de las revistas médicas españolas, ha obviado hasta el momento este aspecto en perjuicio de la transparencia y la información a sus lectores. Y se trata de un aspecto importante, incluso en una revista de salud pública que no se dedica especialmente a la evaluación de fármacos, porque también existen fuertes implicaciones financieras y políticas en áreas como la alimentación, las vacunas, la salud ambiental (p. ej., líneas de alta tensión y antenas de móviles), la salud laboral y otras.

Además, el trabajo publicado en *Gaceta Sanitaria* presenta problemas adicionales. Se solapa sobremanera con dos trabajos publicados durante el año pasado por algunos de sus autores en una revista farmacéutica y otra de reumatología^{16,17}. En el trabajo actual no se citan los previos, y la información adicional contenida en el mismo hubiera cabido en una carta al director o un original breve. Las diferencias entre unos y otros manuscritos no parecen justificar los cambios de autores. Y todo ello «sugiere» la existencia de problemas de doble (en realidad, triple) publicación y de autoría. Desconocemos si los autores del manuscrito actual informaron o no de las publicaciones previas a los editores de GACETA SANITARIA, y tampoco conocemos la contribución de cada uno de los autores a los respectivos trabajos. Así que no es nuestra intención prejuzgar estos aspectos (y vayan por delante nuestras disculpas a los autores si nuestras apreciaciones acabaran por ser equivocadas), pero sí esperamos que los editores de GACETA SANITARIA los aclaren con sus autores y nos los aclaren a los lectores.

El artículo comentado es un buen pretexto para llamar

la atención sobre algunos problemas importantes del panorama de las publicaciones científicas en España, que pasan por la falta de transparencia en las relaciones patrocinadores-investigadores (referidas no sólo a la industria farmacéutica, sino a otras empresas o instituciones, incluyendo las gubernamentales), la debilidad de los procesos de evaluación y la ausencia de una cultura de rechazo frontal a la mala práctica en investigación (incluyendo la doble publicación y la confusión sobre autorías). Probablemente, la dependencia financiera de las revistas y las sociedades científicas que las soportan está en la base de la falta de abordaje de estos problemas. Pero, probablemente, es ya tiempo para que las revistas médicas españolas enfrenten estos problemas que perjudican seriamente su credibilidad. Y, probablemente también, GACETA SANITARIA, una de las mejores revistas científicas en español, deba dar ya los primeros pasos en este sentido.

S. Peiró^a / R. Meneu^a / V. Ortún^b / J. Puig^b

^aFundació Institut de Investigació en Serveis de Salut. València. ^bCentre de Recerca en Economia i Salut (CRES). Universitat Pompeu Fabra. Barcelona. España.

Conflicto de intereses

S.P., R.M., V.O. y J.P. han participado en actividades científicas y docentes, y colaborado en trabajos de investigación patrocinados por diversas compañías farmacéuticas, incluyendo algunas de las mencionadas en esta carta y otras con productos que compiten con ellas. J.P., miembro del equipo editorial de GACETA SANITARIA, se ha abstenido de utilizar la información que pudiera tener sobre el proceso de revisión del trabajo comentado en esta carta, y de opinar o suscribir las partes de la misma que tratan de los procesos editoriales de la Revista.

Bibliografía

- Moreno A, Vargas E, Soto J, Rejas J. Análisis coste-efectividad del empleo de celecoxib en el tratamiento de la artrosis. *Gac Sanit* 2003;17:27-36.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The CLASS study: a randomised controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *J Am Med J* 2000;284:1247-55.
- Witter J. Medical officer review. Consultado el 31 de marzo, 2003. Disponible en: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1_03_med.pdf
- Lu HL. Statistical reviewer briefing document for the advisory committee. Consultado el 31 de marzo de 2003. Disponible en: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1_04_stats.doc
- Jüni P, Rutjes AWS, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? Adequate analysis of the CLASS trial indicates that this may not be the case. *BMJ* 2002;324:1287-8.
- Jüni P, Rutjes AWS, Dieppe PA. CLASS clarification: reaffirms the medical importance of the analyses and results. The authors respond. *BMJ* 2002;325:523-4.
- Silverstein F, Simon L, Faich G. Reporting of 6-month vs 12-month data in a clinical trial of celecoxib (in reply). *J Am Med Assoc* 2001;286:2399-2340.
- Geis GS. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional NSAIDs? Pharmacia's response to editorial. *BMJ* 2002;325:161.
- Geis GS. CLASS clarification: reaffirms the medical importance of the analyses and results. *BMJ* 2002;325:522-3.
- Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2002;325:619.
- Juni P, Sterchi R, Dieppe P. Systematic review of celecoxib for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Problems compromise review's validity. *BMJ* 2003;326:334.
- Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *J Am Med Assoc* 2001;286:954-9.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
- McCormack JP, Rangno R. Digging for data from the COX-2 trials. *Can Med J Assoc* 2002;166:1649-50.

15. Peiró S, Peiró S, García-Altes A, Meneu R, Librero J, Bernal E. La declaración del conflicto de intereses en las publicaciones científicas. ¿Tiempo para las luces y los taquígrafos en la trastienda de la investigación financiada por la industria? *Gac Sanit* 2000;14:472-81.
 16. Vargas E, Laredo L, Soto J, Rejas J. Evaluación económica de celecoxib en el tratamiento de la artrosis. *Aten Farmacéutica* 2002;4:72-82.
 17. Soto J, Belén Romero A, Rejas J. Análisis fármacoeconómico del uso de celecoxib en el tratamiento de la artrosis. *Rev Esp Reumatol* 2002;29:142-50.
-